

证 明

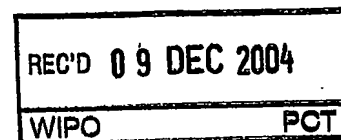
本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2003. 11. 05

申 请 号: 2003101069203

申 请 类 别: 发明

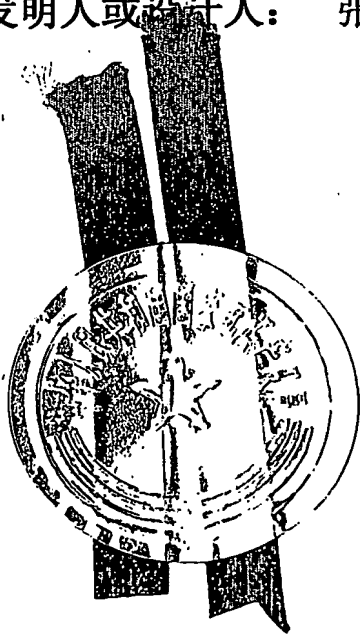
发明创造名称: 合成多奈哌齐及其衍生物的新方法



申 请 人: 天津和美生物技术有限公司

发明人或设计人: 张和胜

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

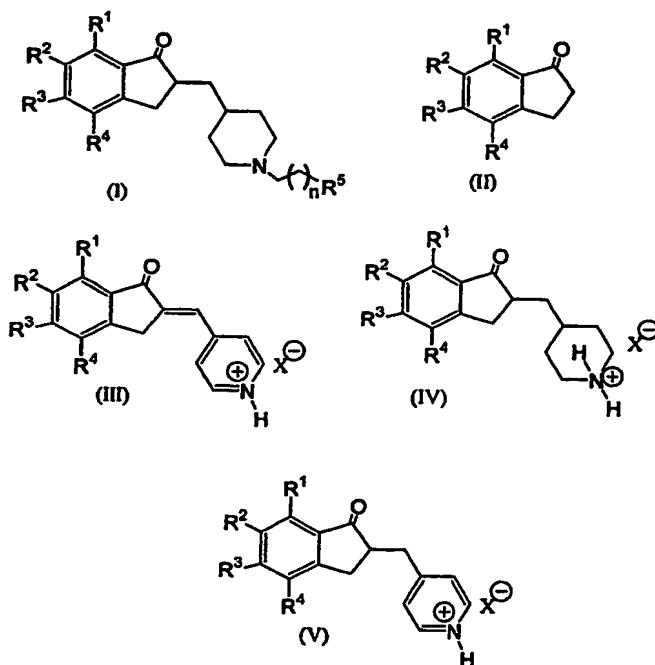
王景川

2004 年 11 月 8 日

BEST AVAILABLE COPY

权利要求书

1. 本发明涉及制备式 (I) 所示的多奈哌齐及其衍生物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为所述的方法包括下列反应步骤:
 - A. 4-吡啶甲醛与式 (II) 所示的化合物在强酸 HX 作用下反应生成式 (III) 所示的化合物。
 - B. 式 (III) 所示的化合物经催化氢化得到式 (IV) 所示的化合物。
 - C. 式 (IV) 所示的化合物经烷基化反应得到式 (I) 所示的化合物。



2. 权利要求 1 中制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, Y 为 Cl、Br 或 I, 其特征为由式 (IV) 所示化合物与卤代烃 $Y-(CH_2)_{n+1}R^5$ 在碱作用下反应得到式 (I) 所示的化合物。
3. 权利要求 1 中制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为式 (IV) 所示的化合物与 $OHC-(CH_2)_nR^5$ 在还原条件下反应

得到式 (I) 所示的化合物。

4. 权利要求 1 中制备式 (IV) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表烷基磺酸、苯磺酸或取代的苯磺酸、盐酸、硫酸或磷酸, 其特征为式 (III) 所示的化合物经催化氢化反应得到式 (IV) 所示的化合物。
5. 权利要求 1 中制备式 (IV) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表强酸, 其特征为式 (V) 所示的化合物经催化氢化反应得到式 (IV) 所示的化合物。
6. 权利要求 1 中制备式 (III) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表强酸, 其特征为式 (II) 所示的化合物与 4-吡啶甲醛在 HX 作用下反应生成式 (III) 所示的化合物。
7. 权利要求 1、2 和 3 中制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, R^5 表示苯基、3-氟苯基, n 代表 0, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸, Y 为 Cl、Br 或 I。
8. 权利要求 1、4 和 5 中制备式 (IV) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。
9. 权利要求 1、4 和 5 中制备式 (IV) 所示的化合物的新方法, 其特征为式 (III) 和式 (V) 所示的化合物经催化氢化得到式 (IV) 所示的化合物时所使用的催化剂为钨、铂、铈、镍、钨或它们的氧化物或盐。
10. 权利要求 1 和 6 中制备式 (III) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

说明书

合成多奈哌齐及其衍生物的新方法

一、技术领域

本发明涉及制备多奈哌齐 (Donepezil) 及其衍生物的新方法。

二、技术背景

多奈哌齐为选择性好, 生物利用度高, 活性高的新一代可逆性乙酰胆碱脂酶抑制剂。它可选择性作用于脑中枢乙酰胆碱脂酶的抑制, 而对周边组织如心肌及血红细胞的乙酰胆碱脂酶作用弱。此外, 它的生物利用度高、半衰期长, 因而用药方便, 且无肝毒性, 病人耐受性极好。由于多奈哌齐对老年痴呆症(AD)疗效显著, 其市场规模越来越大。

多奈哌齐及其衍生物的合成因而成为热点, 最早的合成方法是由日本 Eisai 医药公司报道 (图 1, US Patent No. 5100901), 总收率不到 20%:

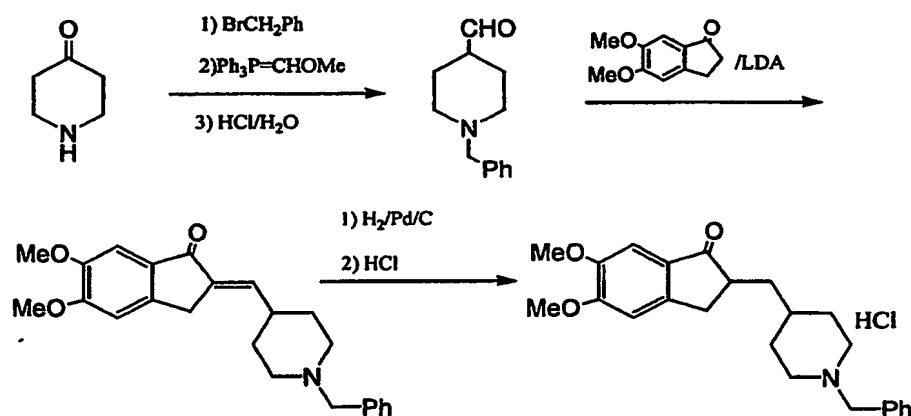


图 1

随后, EP535496 报道了一条简洁的合成路线 (图 2), 然而, 德国 Bayer 公司报道该合成路线的第一步反应副产物较多, 须柱层析分离纯化。我们重复该步反应时, 发现同样的问题, 并发现该合成工艺重复性较差。这样, 一方面, 大大增加了工艺难度, 另一方面, 大大增加了生产成本。同时, 该步反应的收率较低, 使该合成工艺的总收率仅有 29% (见图 2)。可预见该工艺路线工业化生产

难度较大。EP535496 并未见后续专利申报。

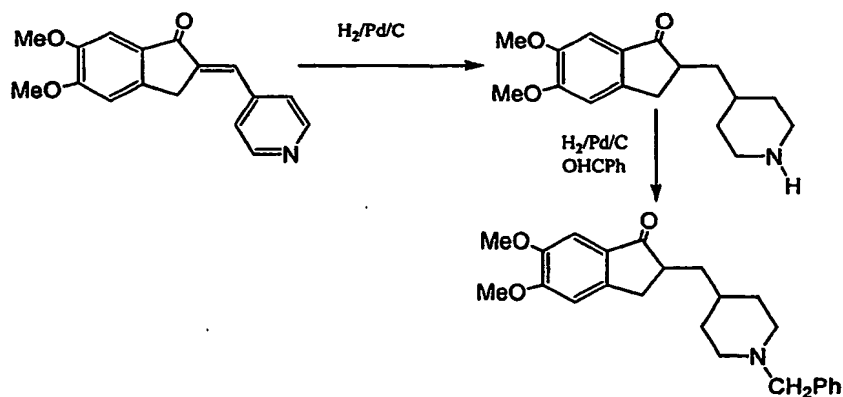


图 2

德国 Bayer 公司报道了一条二步反应的合成工艺路线 (见图 3, U. S. Patent No. 5606064):

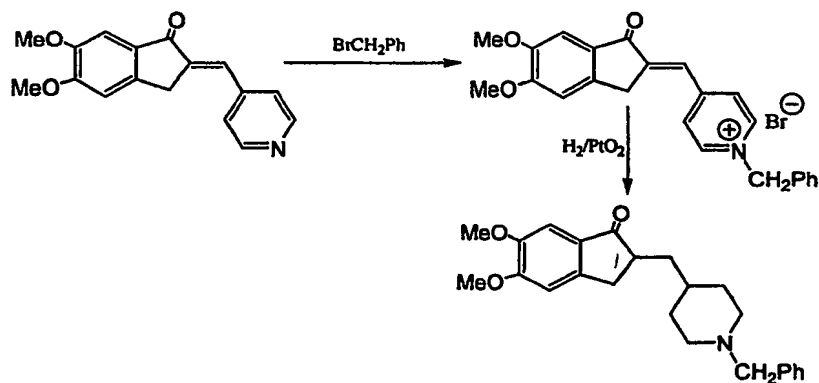


图 3

该路线报道的总收率为 53%，然而当日本 Eisai 药物公司的科学家重复该路线时，他们发现该路线中最关键的第二步收率仅有 38% (请参考 US Patent No. 6252081)，因而，该合成工艺路线能得到的总收率不高于 27%。

日本 Eisai 医药公司最近推出了另一条改良工艺路线 (图 4, US Patent No. 6252081)。该路线每步均可由重结晶提纯，且其最关键的最后一步收率很高，副产物很少，因而适合工业化生产，最高的总收率可达 69%。该工艺是目前报道的最佳工艺，然而，该合成工艺两步反应中用到 NaH，一步反应用到高浓度 NaOH 水溶液，两步反应需绝对无水条件，因而工艺条件要求高，工艺操作较复杂，反

应溶剂无水要求高，工艺设备无水条件、耐高浓碱条件要求高，设备投资大，因而生产成本较高。

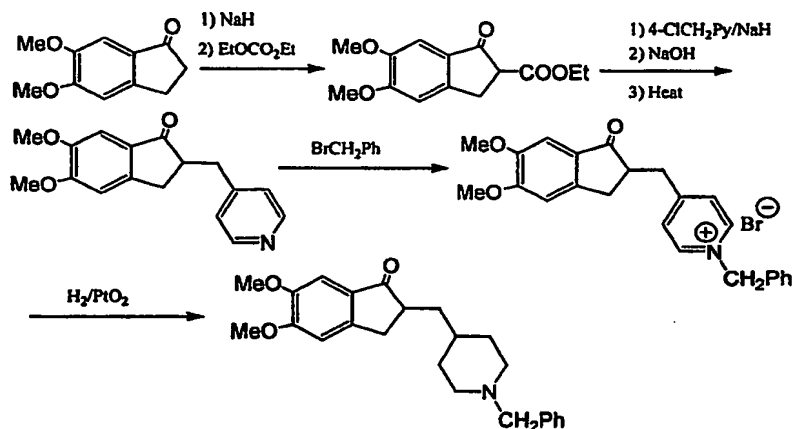


图 4

此外，Finetech 公司发展了两条全新的合成路线（图 5 和图 6，US Patent No. 6252081），其中图 5 所示的工艺无收率报道，且多步反应必须经柱层析分离纯化而使该合成工艺路线工业化价值较低：

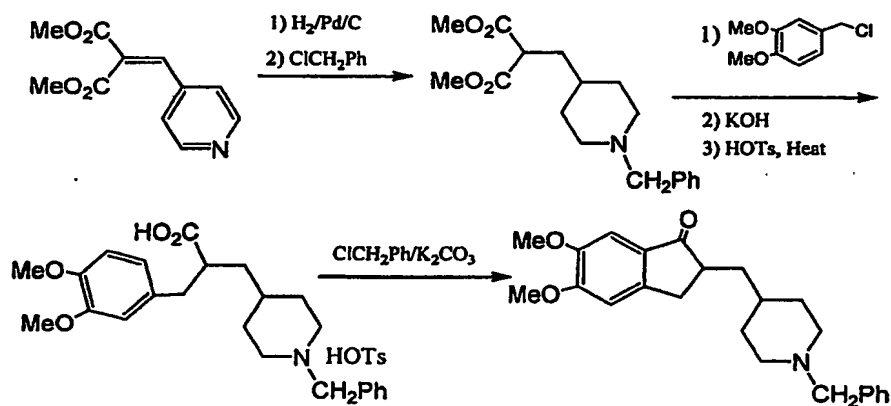


图 5

图 6 所示的第二条工艺路线虽然步骤多，各步反应可用蒸馏或重结晶的方法纯化而不须经柱层析分离纯化，使该合成工艺路线工业化价值较高。据称该合成工艺路线已经在中试规模试验成功。但该工艺路线各步反应工艺操作较复杂，多步反应用到强酸、高腐蚀性试剂，三废多，该工艺最大的缺点是反应步骤多，尽管每步反应收率均高，但总收率仅有 19.3%（见图 6），因而大大地限制了它

的工业化价值。

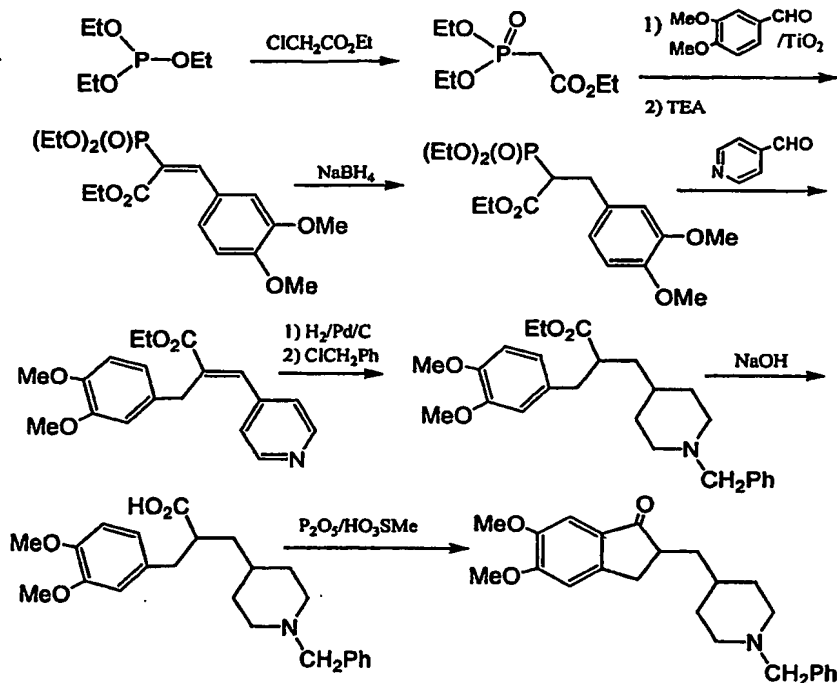


图 6

综上所述，多奈哌齐的合成报道有上述六条工艺路线，其中图 1 所示工艺已工业化生产，图 4 和图 6 所示路线已达到中试工艺规模，而图 2 所示工艺路线从申报欧洲专利至今未见后续报道，图 3 所示路线未见中试成功报道。从合成路线上分析，恰恰是图 2 和图 3 所示工艺路线最短。

从我们重复图 2 所示合成路线的结果来看，主要是由于 2-(4-吡啶亚甲基)-5,6-二甲氧基-1-茚酮为一大共轭体系，要用催化氢化的条件同时氢化双键和吡啶环比较困难。如果升高催化氢化温度，则易把羰基一并还原成羟基，从而为纯化带来困难，经柱层析纯化后的产率低于 40%。而图 3 所示的合成路线的难度也在催化氢化这一步，尽管 N-苯甲基化后生成了吡啶季铵盐而大大活化了吡啶环，但苯甲基也较易在该条件下氢解掉。日本 Eisai 公司的科学家和我们实验室重复该反应的结果均证明，该反应副产物多，不仅给纯化带来困难，同时也大大降低了收率。

克服上述困难可从两方面入手，比如日本 Eisai 公司的方法，即图 4 所示的方法，该法得到的吡啶类似物中的吡啶环不与 1-茚酮部分共轭，然后再用形成 N-

苯甲基季铵盐的方法有效地活化该吡啶环,其结果是可在非常温和的条件下催化氢化该 N-苯甲基季铵盐化的吡啶环而不影响羰基和 N-苯甲基,从而得到高收率的目标化合物。

另一个方法是用非 N-苯甲基化的方式使该吡啶环形成季铵盐而活化,从而完全避免在催化氢化该吡啶季铵盐的过程中的去苯甲基化副反应。比如 Joseph Sam 等的做法(*J. Heterocycl. Chem* Vol 2, 366, 见图 7),据报道该反应的收率为 100%,然而,该法不适于制备多奈哌齐。

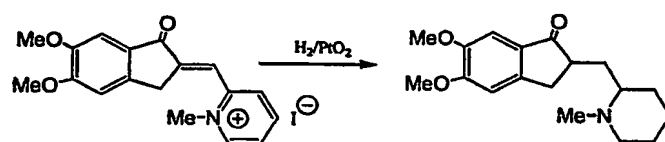


图 7

三、发明内容

综上所述,要克服图 2 和图 3 所示工艺路线的缺点关键在于活化其中的吡啶环的同时不带来新的付反应。借鉴图 7 所示反应的成功经验,我们设想用强酸使 2-(4-吡啶亚甲基)-1-茛酮衍生物中的吡啶环上的氮原子完全质子化而生成稳定的吡啶铵盐的方法来活化该吡啶环,该质子化法活化的吡啶环在催化氢化后生成的质子化哌啶环(哌啶铵盐,式 IV 所示化合物)可直接 N-苯甲基化而得到多奈哌齐或其衍生物(见图 8)。这样,不仅使式(III)所示化合物中吡啶环在温和的条件下催化氢化反应而高收率地得到式(IV)所示的化合物,而且,得到式(IV)所示的化合物可方便地进一步烷基化成目标化合物。

相应地,本发明涉及制备式(I)所示化合物的新方法,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0-2 的正整数,其特征为所述的方法包括图 8 所示的三步反应。

第一步反应是由式(II)所示的化合物和 4-吡啶甲醛在强酸 HX 存在下反应生成式(III)所示的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸,包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸,较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸,最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲

苯磺酸。

第二步反应是由式(III)所示的化合物和 H_2 在催化剂存在下反应生成式(IV)所示的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸, 包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸, 较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸, 最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

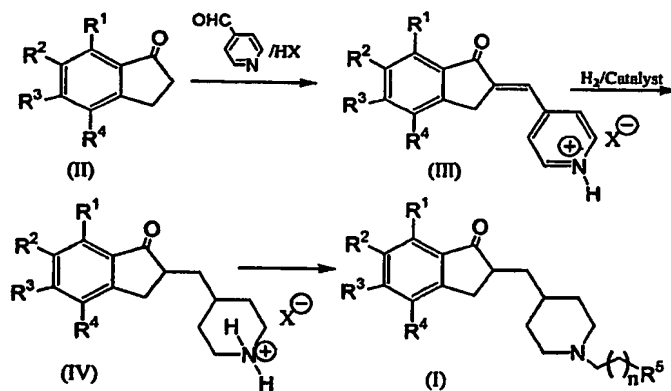
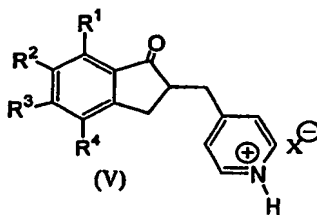


图 8

式(IV)所示化合物也可由式(V)所示化合物与氢气在催化剂存在下反应而得, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 可为所有能使式(V)所示化合物稳定的强酸, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸, 包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸, 较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸, 最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。



由式(III)或式(V)所示的化合物和 H_2 反应生成式(IV)所示的化合物所使用的催化剂可以是钨、铂、铑、镍、钨、钽等重金属及它们的氧化物或盐, 较

合适的催化剂为钨碳、铂碳、二氧化铂、氯化钨、氯化铂及雷尼镍，最合适的催化剂为二氧化铂。

该步反应中适合的氢气压力为 1-100 个大气压，较合适的压力为 1-20 个大气压，最合适的压力为 1-5 个大气压。反应温度可从 0-150°C，较适宜的温度为 10-100°C，最适合的反应温度范围为从室温到 50°C。反应投料比为式 (IV) 所示化合物： $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：催化剂=1:0.5-3:0.001-0.5，较合适的投料比为式 (IV) 所示化合物： $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：催化剂=1:0.8-1.5:0.01-0.2。反应溶剂可用水、醇类、醚类、酯类和有机酸，较合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸，最合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、四氢呋喃和乙酸。

第三步反应是由式 (IV) 所示的化合物与 $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 在碱作用下生成式 (I) 所示的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基， R^5 表示苯基或取代的苯基，Y 表示 Cl、Br 或 I， $n=0$ 、1 或 2。所述的碱可以是有机碱或无机碱，较适用的碱为 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 KHCO_3 、 NaHCO_3 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 Li_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 NaHPO_4 ，最适用的碱为 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 。

该步反应合适的投料比为：式 (IV) 所示化合物与 $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 的摩尔比可从 3:1 到 1:3，式 (IV) 所示化合物与碱的摩尔比可从 3:1 到 1:50，最适合的投料比为：式 (IV) 所示化合物： $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：碱=1:0.8-1.5:0.8-2。

该步反应使用的溶剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、异丙醇、异丙醚、丙酮、2-丁酮、六甲基磷酰胺、二甲亚砜等，较适合的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜、丙酮和乙酸乙酯，最适合的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜。反应温度可从 0°C 到 150°C，比较合适的温度为 10-100°C，最合适的温度为室温到 50°C。

从式 (IV) 所示的化合物制备式 (I) 所示化合物的另一方法是由式 (IV) 所示化合物 $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 和 H_2 在催化剂作用下反应。催化剂可以是钨、铂、铑、镍、钨、铑等重金属及它们的氧化物或盐，较合适的催化剂为钨碳、铂碳、二氧化铂、氯化钨、氯化铂及雷尼镍。反应中适宜的氢气压力为 1-100 个大气压，较合适的

压力为 1-5 个大气压。可加入弱酸盐, 比如醋酸钠、醋酸钾等促进反应。反应温度可从 0-150°C, 较适宜的温度为 10-100°C, 最适合的反应温度为室温到 50°C。反应投料比可为式 (IV) 所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$: 催化剂=1:0.5-3:0.001-0.5, 较合适的投料比为式 (IV) 所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$: 催化剂=1:0.8-1.5:0.01-0.2。反应溶剂可为水、二氯甲烷、氯仿、1, 4-二氧六环、醇类、醚类、酯类和有机酸, 较合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、二氯甲烷、氯仿、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸, 最合适的溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿和 1, 4-二氧六环。

从式 (IV) 所示化合物制备式 (I) 所示化合物第三种方法是由式 (IV) 所示化合物与 $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 在还原剂作用下反应, 所述的还原剂包括但不限于 NaBH_4 、 B_2H_6 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ 、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, 反应的投料比为式 (IV) 所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$: 还原剂=1:0.5-3:0.5-4, 比较合适的投料比为式 (IV) 所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$: 还原剂=1:0.8-1.5:0.8-1.5, 反应溶剂包括但不限于四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、1, 4-二氧二环、1, 2-二氯乙烷、异丙醇、异丙醚和乙酸, 最合适的溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、1, 4-二氧二环、1, 2-二氯乙烷和乙酸。反应温度可从 0-100 °C, 较合适的温度是从室温到 60°C。

适于用本发明制备的式 (I) 所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示为 H、F、Me、OMe 或 OEt 的那些化合物, 比较适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^1 、 R^2 分别表示 H 或 F, R^3 和 R^4 表示 OMe 或 OEt 的那些化合物, 最适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^1 、 R^2 表示 H 和 R^3 、 R^4 表示 OMe 的那些化合物。

适于用本发明制备的式 (I) 所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 R^5 表示苯基或取代苯基的那些化合物, 比较适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^5 表示苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基或 4-氟苯基的那些化合物, 最适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^5 表示苯基或 3-氟苯基的那些化合物。

适于用本发明制备的式 (I) 所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 、1、2 的那些化合物, 比较适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 或 1

的那些化合物，最适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中最适合用作活性药物成分的化合物为 R^1 和 R^4 表示为 H, R^2 和 R^3 表示 OMe, R^5 表示苯基或 3-氟苯基和 $n=0$ 的那些化合物。

本发明所述合成工艺路线技术优越性可由实施方案中[多奈哌齐, 式(II)所示化合物中 R^1 、 R^4 为 H, R^2 、 R^3 为 OCH_3 , R^5 为苯基]的合成充分说明。应用本发明所述合成工艺路线, 式(II)所示化合物(R^1 、 R^4 为 H, R^2 、 R^3 为 OCH_3)与 4-吡啶甲醛在对甲苯磺酸作用下, 用甲苯作溶剂回流条件下反应, 冷却后得到黄色晶体状的式(III)所示的化合物, 收率高达 91%, 纯度大于 98%, 随后我们幸运的发现式(III)所示的化合物在二氧化铂催化下与一个大气压的氢气在室温下反应可获得高收率的式(IV)所示的化合物, 并且后者直接以对甲苯磺酸盐的形式与苄基溴反应高收率地生成多奈哌齐, 因而用本发明的合成工艺路线制备多奈哌齐总收率可达 82%。

综上所述, 本发明提供了一种制备多奈哌齐及其衍生物的新方法, 和现有技术相比, 本发明提供的新方法具有反应步骤少、收率高、后处理纯化简便、三废少、工艺及设备要求低等优点。

本发明实施后, 可大大地降低多奈哌齐的生产成本, 减轻现行多奈哌齐生产工艺的环境污染的程度, 因而可带来较大的社会效益和经济效益。

四、具体实施方案

实施例一

2-(4-吡啶亚甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛菪酮对甲苯磺酸盐

在装备有水分分离器和电磁搅拌的圆底烧瓶中加入 0.96 克 5, 6-二甲氧基-1-茛菪酮和 0.75 克 4-吡啶甲醛, 加入 100 毫升甲苯, 搅拌使固体反应物溶解后加入 0.95 克对甲苯磺酸, 所得混合物搅拌回流 12 小时后冷却至室温后静置, 抽滤收集所析出底黄色固体 2.141 克, 收率 94%。所得固体干燥后加入 20 毫升无水乙醇, 回流 30 分钟后冷却至 5°C 静置 2 小时, 抽滤收集固体, 滤饼用 5 毫升冷无水乙醇洗, 干燥后得 1.98 克。熔点 $209-212^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8.95(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 8.23(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 7.56(s, 1H), 7.48(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27(s, 1H),

7.22(s, 1H), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.15(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

实施例二

2-(4-哌啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

2-(4-吡啶亚甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.402 克) 溶于 30 毫升无水甲醇中, 加入 33 毫克 PtO_2 , 在室温下, 一个大气压的氢气中搅拌反应 7 小时, 滤去固体, 滤饼用 5 毫升无水甲醇洗, 滤液旋蒸至干, 加入 15 毫升的无水异丙醇, 加热使之溶解, 冷却至 0°C 静置过夜, 抽滤得白色晶体 0.34 克, 熔点 $191-192^\circ\text{C}$ 。母液旋蒸至干浓缩后得 46 毫克固体, 用液相色谱分析, 其中所需产品纯度为 97%。共得 0.386 克固体, 收率为 94%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.42(brs, 1H), 8.18(brs, 1H), 7.47 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 3H), 2.82-2.95(m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 3H), 1.20-1.40(m, 3H)。

实施例三

多奈哌齐的合成 (方法 A)

2-(4-哌啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.18 克) 溶于 10mL 干燥的 N,N -二甲基甲酰胺中, 一次性加入溴化苄 (0.073 克) 和无水碳酸钾粉末 (0.3 克)。所得混合物室温下搅拌过夜。然后加入 60mL 水, 所得浑浊液用乙酸乙酯萃取 (4*30mL), 合并乙酸乙酯萃取液用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (15mL) 和饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂, 真空干燥后得 0.141 克产品, 收率 96%。 ^1H NMR (CDCl_3), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48(s, 2H), 3.17(dd, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.58-2.74 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 3H), 1.57-1.76 (m, 2H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.18-1.40 (m, 3H)。

实施例四

2-[4-(1-间氟苄基哌啶)甲基]-5,6-二甲氧基-1-茛酮

用实施例三的方法由间氟苄基溴代替溴化苄制得。

实施例五

2-(4-吡啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮

2-(4-吡啶亚甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮 (1.80 克) 溶于 15 毫升冰醋酸中, 加入 40 毫克 PtO_2 , 在 80°C 下, 一个大气压的氢气中搅拌反应 6 小时, 滤液旋蒸至干, 加入 30mL 碳酸钠水溶液, 所得浑浊液用氯仿萃取 (5*20mL), 合并氯仿萃取液用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂, 硅胶柱层析分离纯化 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=95/5$ 洗脱), 浓缩后得 0.63 克类白色固体, 收率为 35%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.53(brs, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.82(s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H, $J=4.4, 14.0\text{Hz}$), 3.12(dd, 1H, $J=7.6, 16.8\text{Hz}$), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H)。

实施例六

2-(4-哌啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

2-(4-吡啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮 (0.60 克) 和对甲苯磺酸 (0.36 克) 溶于 30 毫升无水甲醇中, 加入 60 毫克 PtO_2 , 在室温下、一个大气压的氢气中搅拌反应 6 小时, 滤去固体, 滤液旋蒸至干, 真空干燥后得 1.05 克泡沫固体, 收率为 100%。该品用液相色谱分析, 其中所需产品纯度为 97%。

实施例七

多奈哌齐的合成 (方法 B)

2-(4-哌啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.22 克), 醋酸钠 (0.10 克) 溶于 60 毫升无水甲醇中, 加入 100 毫克 10% Pd/C , 在反应进程 0、2、4、6 和 8 小时时各加入苯甲醛 55 毫克, 在室温下和一个大气压的氢气中搅拌反应 10 小时, 滤去固体, 滤液旋蒸至干, 加入 30mL 5% 碳酸钠水溶液, 所得浑浊液用乙酸乙酯萃取 (3*30mL), 合并乙酸乙酯萃取液用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (15mL) 和饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂后得 0.67 克油, 硅胶柱层析纯化后得 0.11 克, 收率 62%。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.